

Aus der Neurochirurgischen Universitätsklinik Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. H. Kuhlendahl

**Cerebro-vasculäre Komplikationen unter der Medikation
von antikonzeptionellen Steroiden**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Uwe Block

1978

1980



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Neurochirurgischen Universitätsklinik Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. med. H. Kuhlendahl

Cerebro-vasculäre Komplikationen unter der Medikation von antikonzeptionellen Steroiden



Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Uwe Block

1978



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf
gez.: Prof. Dr. Krüskemper

Referent:
gez.: Prof. Dr. Hensell
Korreferent:
gez.: Prof. Dr. Schübel

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
A. Einleitung	1
B. Literaturübersicht	2
C. Eigene Kasuistik	14
D. Diskussion	28
E. Zusammenfassung	37
F. Literaturverzeichnis	I

A. Einleitung

1956 wurde von PINCUS u. Mitarb. erstmals die Östrogen-Progesteron Medikation zur Fertilitätskontrolle der Frau angewendet.

Kopfschmerzen, Gewichtsveränderungen, Übelkeit, psychische Alterationen und Libidobeeinflussung wurden bald als häufigste Nebenwirkungen bekannt.

Anfang der 60iger Jahre häuften sich klinisch-kasuistische Mitteilungen, -hauptsächlich englischer und amerikanischer Autoren-, die Ovulationshemmer mit thromboembolischen Ereignissen, insbesondere cerebralen Gefäßkomplikationen, in Verbindung brachten.

Die Auffassung über den pathogenetischen Zusammenhang von cerebralen Gefäßverschlüssen mit der Einnahme antikonzeptioneller Steroide ist sehr unterschiedlich.

Da immer wieder klinische Beobachtungen über derartige Ereignisse geschildert werden, schien es angezeigt, das eigene Krankengut der Neurochirurgischen Klinik in Düsseldorf auf entsprechende Fälle durchzusehen.

B. Literaturübersicht

LORENTZ berichtete 1962 erstmals über vasculäre cerebrale Komplikationen nach Medikation von Ovulationshemmern, nachdem 1961 JORDAN schon einmal über eine doppelseitige Lungenembolie bei einer 40jährigen Frau nach vierwöchiger Enavid-Einnahme geschrieben hatte.

Daraufhin folgten eine Vielzahl von kasuistischen Mitteilungen, experimentellen und statistischen Untersuchungen.

Nach INMAN et al. liegt das Letalitätsrisiko von Lungenembolie oder cerebralen Gefäßverschlüssen bei Frauen, die Ovulationshemmer einnehmen, um ca. das Achtfache höher als bei gesunden Frauen. Dagegen ist das Letalitätsrisiko einer Schwangerschaft mit Geburt und Wochenbett ca. siebzehnmal höher als das bei Anwendung kontrazeptioneller Steroide. SARTWELL et al. beobachteten 1969, daß bei Anwendung anti-konzeptioneller Steroide das Risiko thromboembolischer Komplikationen gegenüber einer Kontrollgruppe von nicht unter der Medikation stehenden Frauen um ca. das Vierfache erhöht sei.

DRILL u. CALHOUN berechneten die durchschnittliche Morbidität von Thrombophlebitiden bei nichtschwangeren Frauen im gebärfähigen Alter mit 1 bis 2,2 Fällen auf 1000 pro Jahr, dagegen unter Einnahme oraler Kontrazeptiva mit 0,5 auf 1000 pro Jahr. Diese Zahlen sprechen also nicht für ein erhöhtes Risiko nach Einnahme der "Pille".

Bei epidemiologischen Untersuchungen, die den Typ der Ovulationshemmer -also Sequenzpräparat und Kombinationspräparat- und die Östrogendosis weiter differenzieren, kamen SARTWELL et al. zu dem Ergebnis, daß bei Sequenzpräparaten häufiger thromboembolische Komplikationen auftreten als bei Kombinationspräparaten.

INMAN et al. ermittelten eine positive Korrelation zwischen Östrogendosis und dem Auftreten von Lungenembolie, tiefer Venenthrombose, cerebraler Thrombosen und Coronarverschlüssen. Hinsichtlich des Östrogentyps -Mestranol und Äthinylöstradiol- bestanden keine signifikanten Unterschiede.

Dagegen war der Typ des Gestagenanteils von Einfluß auf die Thromboembolie-Inzidenz, diese lag beim Norethynodrel niedriger als beim Megestrolacetat. Dieser Tatbestand ist nach LUDWIG auf die metabolisierungsabhängige östrogene Potenz der Gestagene zurückzuführen.

Bei den Thrombosen lassen sich drei Ursachenkonstellationen abgrenzen, die einzeln und multifaktoriell auftreten können:

1. Veränderungen der Gefäßwand
2. Veränderungen des Blutstroms
3. Veränderungen der Blutzusammensetzung
bzw. Gerinnungsstörungen

Im Schrifttum zum Problemkomplex Thrombose - Ovulationshemmer existieren eine Vielzahl sowohl klinisch-experimenteller als auch tierexperimenteller Untersuchungen über den Einfluß antikonzeptioneller Steroide auf die obengenannten drei Ursachenkonstellationen.

Substantielle Veränderungen der Gefäßwand wurden zuerst überwiegend im Tierversuch nachgewiesen. DANFORTH et al. sahen bei der Verabreichung von Östrogen-Gestagen Präparaten an Kaninchen Veränderungen der Aorta, wie sie auch unter der Schwangerschaft auftraten, nämlich Hypertrophie und Hyperplasie der glatten Muskelzellen, Verdünnung der elastischen Fasern, Fragmentierung der retikulären Fasergeflechte und eine zum Gefäßlumen hingerichtete Dislokation der sauren Mucopolysaccharide, auch als "washing out" bezeichnet. Desweiteren beobachteten sie einen gesteigerten Kollagen-Turnover der Gefäßwand durch die

Gestagene. LUDWIG sieht darin eine Begünstigung des Kollagen-Plasma Kontaktes, der als lokalisierender Faktor in der Thrombogenese wirken könne. Die geschilderten Gefäßwandalterationen konnten auch an den großen und mittleren Körpervenen nachgewiesen werden.

IRVEY et al. beschrieben Autopsiebefunde bei zwanzig jungen Frauen, die an thromboembolischen Komplikationen unter Ovulationshemmern verstorben waren. Sie wiesen Endothelproliferationen, Intimaverdickungen und Thrombosen bei strukturell und histochemisch veränderten Gefäßen nach, allerdings ohne die typischen Zeichen einer Atheromatose im üblichen Sinne.

Die Autoren bejahen einen Zusammenhang mit Ovulationshemmern, da bei Kontrollgruppen an Thromboembolien verstorbenen Patienten, die nicht unter Steroid-Medikation standen, diese Veränderungen nicht angetroffen wurden.

POLTERA entdeckte bei histologischen Untersuchungen nach intracranieller Venenthrombose Endothelproliferation, Ödem und entzündliche Reaktionen in den Venenwänden und vermutet einen Zusammenhang mit Kontrazeptiva.

Häodynamische Untersuchungen zum zweiten Ursachenkomplex einer Thrombose - der Veränderung des Blutstroms - wurden erstmalig 1964 von GOODRICH und WOOD angestellt. Sie fanden eine Verlangsamung des venösen Blutstroms und plethysmographisch eine Senkung des Venentonus in den unteren Extremitäten sowohl in der Schwangerschaft als auch unter Kontrazeptiva. BREHM hingegen beobachtete eine Beschleunigung des Blutumlaufs, verursacht durch eine Verkürzung der Kreislaufzeit und eine Zunahme des Herzminutenvolumens unter Medikation von Lyndiol. RIECKERT et al. fanden eine verbesserte orthostatische Regulationsfähigkeit unter Hormonapplikation und bei einem in-vitro Versuch eine Stabilisierung der Gefäßwand bei Zufuhr von Nor-gestrel und Äthinylöstradiol vor.

Die Untersuchungen zu dem dritten Ursachenkomplex für die Entstehung einer Thrombose - Veränderung der Blutzusammensetzung und Gerinnungsstörungen brachten eine Vielzahl von Einzelbeobachtungen zutage.

Es liegen Untersuchungsbefunde über die Globalgerinnung, die Gerinnungsvorphase, einzelne Gerinnungsfaktoren bzw. Gerinnungsinhibitoren, Fibrinolysefaktoren und über Zahl und Funktion von Thrombozyten vor. Eine Erhöhung der globalen Gerinnungszeit unter Kontrazeptiva konnte von keinem der Autoren beobachtet werden. Nach LUDWIG ist die Vermehrung von Faktor II, VII und X als gesichert anzusehen. EGEBERG et al. stellten eine Erhöhung von Faktor VIII fest. KAULLA et al. wiesen nach, daß, gemessen an der Antithrombin-III-Aktivität und am Thrombinbildungstest, die Gerinnbarkeit des Blutes von Frauen, die niedrig dosierte Ovulationshemmer nahmen, auf Werte gebracht wird, die bei chronischen Thrombotikern beobachtet werden. Zusätzliche Schäden des vaskulären Endothels, Vaskulitis, verlängerte Stauung, postoperative Übergerinnbarkeit, Hyperlipidämie oder ein Trauma sollen diese Thrombosebereitschaft jederzeit in eine aktuelle Thrombosegefahr verwandeln können. HALBERSTADT et al. führten bei 103 Frauen, die durchschnittlich 21,1 Monate lang Kombinationspräparate genommen hatten, den Plättchenaggregationstest nach Breddin aus und bestimmten parallel dazu den Plasmagehalt an Kryofibrinogen. Sie wiesen eine gesteigerte Thrombozytenaggregation bei erhöhtem Fibrinogenumsatz, manifestiert durch einen erhöhten Kryofibrinogenprozentsatz gegenüber einem unbehandelten Kontrollkollektiv, nach. Der Anteil der pathologischen Plättchenaggregationsstufen mit dem hohen Kryofibrinogenanteil konnte durch Applikation von Azetylsalizylsäure wirksam gesenkt werden, weswegen der Einsatz von ASS als Antithrombotikum diskutiert wird. ASBECK et al. untersuchten das Verhalten des fibrinolytischen Systems unter Östrogen-Gestagen-Kombinationen. Sie wählten die venöse Stauung als Modell einer intravasalen Aktivierung des fibrinolytischen Systems. Die Messungen wurden bei zwanzig

gesunden Frauen vor und während einer dreimonatigen Einnahme von Kombinationspräparaten durchgeführt. Fibrinogenspiegel, Plasminogenspiegel, Urokinase und Antiplasminase waren unter der Medikation signifikant erhöht, die Aktivierung des fibrinolytischen Systems war um das Drei- bis Vierfache verstärkt. Die Autoren können folglich ihre Ergebnisse nicht mit der Vorstellung einer verstärkten Thromboseneigung in Einklang bringen.

Kasuistische Mitteilungen über cerebro-vaskuläre Gefäßprozesse unter Steroid-Medikation liegen seit 1962 vor.

LORENTZ berichtete über eine 41jährige Patientin, die während einer dreimonatigen Enavid Applikation wegen Dysmenorrhoe ein Parietallappensyndrom bekam, das sich nach Absetzen der Medikation zurückbildete.

Seitdem erfolgten mehr als 269 kasuistische Mitteilungen über cerebro-vaskuläre Komplikationen unter Ovulationshemmern. Dabei entfallen 130 auf A. carotis-, A. cerebri anterior- und A. cerebri media Syndrome, davon gelten 67 als angiographisch gesichert.

17 sind A. vertebralis -, A. basilaris -, Pons -, Mittelhirn - und Medulla oblongata Syndromen zuzuordnen, davon sind fünf angiographisch gesichert. 33 fallen unter nicht sicher klassifizierbare Syndrome, motorische und sensible Halbseitensyndrome.

21 Hirnvenen- und Sinusthrombosen, darunter 18 angiographisch gesicherte, wurden mitgeteilt. Sechs Fälle liefen unter dem Pseudotumor cerebri Syndrom, 62 zeigten neuro-ophthalmologische Krankheitsbilder. Von den 269 Fällen hatten 32 einen letalen Ausgang.

Über eine cerebrale venöse Thrombose unter einjähriger Medikation von 10 mg Ortho-Novum wurde erstmals 1966 von SHAFÉY et al. berichtet. Die Thrombose des Sinus sagittalis superior

und der kortikalen Venen wurde bei der 29jährigen Patientin angiographisch und autoptisch gesichert.

1967 folgten FILIPPA und Mitarbeiter mit einer Mitteilung über eine angiographisch nachgewiesene Thrombose des Sinus sag. sup. bei einer 32jährigen Patientin. Das Krankheitsbild begann mit plötzlich einsetzenden, anhaltenden Kopfschmerzen, begleitet von Erbrechen und Zuckungen. Nach einer Woche stellten sich Bewußtlosigkeit und eine linksseitige Hemiparese ein. Unter Antikoagulantien-Therapie erfolgte innerhalb von drei Wochen eine Heilung ad integrum. Die Patientin hatte drei Jahre lang Ovulationshemmer zur Empfängnisverhütung genommen.

REISNER und Mitarbeiter stellten bei einer 27jährigen Patientin die Verdachtsdiagnose partielle Thrombose des Sinus sag. superior. Die Patientin stand sechs Monate lang unter der Medikation von Planovin. Als prädisponierende Faktoren geben die Autoren Adipositas und ein ca. drei Monate vor dem Insult erlittenes Schädeltrauma an.

ATKINSON et al. berichteten 1970 über sechs Fälle von Hirnvenenthrombosen unter Medikation von Ovulationshemmern, wovon fünf tödlich verliefen und die Diagnose Sinusthrombose autoptisch gesichert werden konnte. Zwei Patientinnen wurden angiographiert, jedoch ließen die Aufnahmen keine Diagnose zu. Bei einer 23jährigen Patientin mit der klinischen Diagnose Sinus cavernosus Thrombose war nach energischer Antikoagulantien-Therapie noch der Verlust des rechten Augenlichtes zu beklagen. Das Alter der Patientinnen lag zwischen 23 und 49 Jahren, die Dauer der Kontrazeptiva-Einnahme zwischen elf Tagen und zwölf Monaten. Bei einer Patientin wurde als möglicherweise prädisponierender Faktor ein Diabetes angegeben.

BUCHANAN und BRAZINSKY schrieben über zwei Fälle von Sinus- und kortikaler Venenthrombose, die beide angiographisch nachgewiesen wurden. Bei dem ersten Fall handelte es sich um eine

35jährige Patientin, die vor dem Insult zwei Jahre lang Antikonzeptiva genommen hatte. Die V-Para hatte verbunden mit ihrer zweiten Geburt eine Eklampsie, sonst immer Bluthochdruck während der Schwangerschaft. Der Krankheitsverlauf nahm nach sechs Tagen einen letalen Ausgang, die Autopsie ergab die Thrombosierung des Sinus sag. sup., des Sinus lateralis und der oberflächlichen kortikalen Venen.

Die zweite Patientin, 27jährig, erlitt nach zwölftägiger Einnahme eines Ovulationshemmers einen Insult. Die sofort veranlaßte Angiographie ergab einen Verschuß der oberflächlichen kortikalen Venen. Unter antikonvulsiver Therapie bildeten sich die Symptome der Venenthrombose fast vollständig zurück. Die Autoren diskutieren als teilpathogenetischen Faktor eine erhebliche Adipositas, die sie bei beiden Patientinnen vorfanden.

VOIT und DORNDORF berichteten über zwei Fälle angiographisch gesicherter Hirnvenenthrombosen bei einer 27- und einer 48jährigen Frau. Bei einer Patientin wurde der angiographische Befund operativ bei Ausräumung des infolge der Hirnvenenthrombose aufgetretenen intracerebralen Hämatoms bestätigt. Das Kontrazeptivum war drei bzw. sechs Monate lang eingenommen worden. Als eventuell prädisponierende Faktoren zu diesem Krankheitsgeschehen werden starker Nikotinabusus und Bluthochdruck angegeben. Die Autoren ziehen als ätiologischen Faktor zur Entstehung einer Thrombose durch Ovulationshemmer eher eine Gefäßwandschädigung als eine Blutgerinnungsstörung in Betracht.

ENDTZ und MULDER teilten zwei Fälle von Hirnvenenthrombosen mit, die beide letal ausgingen. Bei einer 46jährigen Patientin erfolgte nach einjähriger Einnahme von Lyndiol 2,5 eine Thrombose der Vena cerebri interna, die angiographisch und autop-

tisch gesichert wurde. Der zweite Fall betrifft eine 35jährige Patientin mit Thrombose des Sinus longitudinalis superior und des Sinus transversus; sie hatte das Präparat sechs Wochen lang genommen.

KRANKENHAGEN und KÖHLER schilderten die Krankengeschichte einer 32jährigen Patientin, bei der während der zweieinhalbjährigen Einnahme von Ovulationshemmern mehrere Insulte auftraten, wobei der letzte zum zentralen Atemstillstand führte. So war die Patientin erstmals wegen einer rechtsseitigen Facialis-Parese und aphasischen Störungen behandelt worden. Später traten bei ihr eine linksseitige Facialis-Parese, erhebliche Schluckbeschwerden und eine linksseitige Hemiparese auf.

PENDL erwähnte in seiner Arbeit einen Fall von Sinusthrombose mit letalem Ausgang, ohne jedoch nähere Angaben zu diesem Fall zu machen.

ASSMUS und THIELE berichteten über zwei Fälle von letal verlaufener Sinusvenenthrombose. Die 34jährige Patientin, III-Para, nahm seit einem Jahr orale Kontrazeptiva. Der Insult ereignete sich vierzehn Tage nach Umstellung auf ein Präparat mit höherem Gestagengehalt. Das Carotisangiogramm zeigte eine Thrombose des Sinus sag. sup. und der vorderen Brückenvenen, die auch autoptisch nachgewiesen wurde. Im weiteren Fall stand eine 39jährige Patientin, ebenfalls III-Para, seit drei Monaten unter der Medikation von Neogynon. Anamnestisch waren seit acht Jahren Schwindelbeschwerden, häufige Kopfschmerzen und meist oberflächliche Thrombophlebitiden bekannt. Fünf Tage nach dem Insult kam es zum Exitus letalis, der pathologisch-anatomische Befund ergab eine Thrombose des Sinus long. superior.

DINDAR et al. schrieben über eine 22jährige Patientin, die nach dreiwöchiger Kontrazeptiva-Einnahme elf Tage nach plötz-

lichem Auftreten einer Sinusvenenthrombose verstarb. Bei der Autopsie zeigten sich Thrombosen des Sinus sag. sup., Sinus transversus, Sinus occipitalis und der corticalen Venen. Die Autoren bringen die bei der histologischen Untersuchung erkannte Endothelproliferation und die polymorphkernige Infiltration der Venenwände, die nicht mit der Venenwandischämie erklärt werden kann, in unmittelbaren Zusammenhang mit einer medikamentösen Wirkung von Kontrazeptiva.

Über den ersten Fall eines angiographisch bzw. autopsisch nachgewiesenen arteriellen Verschlusses unter Einnahme von Kontrazeptiva berichtete 1965 BAINES. Seine Patientin hatte vierzehn Tage lang vor dem Insult ein Kontrazeptivum genommen. Die Autopsie ergab einen völligen Verschuß der A. cerebri media.

ZILKHA, STEWART-WALLACE und LORENTZ hatten bereits vorher über arterielle Insuffizienz unter Ovulationshemmern, jedoch ohne nachgewiesenen Verschuß, geschrieben. Die klinischen Anzeichen reichten von Schwindel und Sehstörungen bis zu Aphasien, Hemiplegien und kurzzeitiger Bewußtlosigkeit.

EHTISHAMUDDIN berichtete über den Verschuß der rechten A. vertebralis einer 26 jährigen Patientin mit tödlichem Ausgang nach sechsmonatiger Einnahme von Anovlar.

NEVIN et al. beschrieben den Fall einer 35jährigen, die nach einjähriger Einnahme oraler Kontrazeptiva eine Thrombose der A. carotis erlitt und verstarb.

ILLIS et al. berichteten über vier Patientinnen im Alter von 24 bis 41 Jahren, die Ovulationshemmer von neun Tagen bis zu zwei Monaten genommen hatten. In den Angiographien konnten je

einmal ein Verschluß der Arteria carotis communis und der A. cerebri media, und zweimal ein Verschluß der A. carotis interna nachgewiesen werden. In der Begleitanamnese wurde in zwei Fällen arterielle Verschlüsse der Extremitäten erwähnt.

SHAFETY und SCHEINBERG teilten fünf Fälle mit. Angiographischer Nachweis des Verschlusses der A. carotis interna (1 Fall) und der A. cerebri media (2 Fälle) konnte erfolgen. Das Alter der Patientinnen lag zwischen 20 und 39 Jahren, die Einnahmedauer zwischen vier Monaten und zweieinhalb Jahren. Bei einer Patientin trat der Verschluß zwei Tage nach einer Cholezystektomie auf, in zwei Fällen waren Bluthochdruck und Adipositas als prädisponierende Faktoren angegeben, einmal tauchte ein Morbus Raynaud in der Familienanamnese auf.

ALTSHULER et al. berichteten über eine 26jährige Frau mit einer Migräne in der Vorgeschichte, die nach fast einjähriger Einnahme von Norinyl sieben Tage nach einem akut aufgetretenen Koma an autopsisch nachgewiesenen multiplen Thrombosen und degenerativen Wandveränderungen der Hirn-, Herz- und Nierenarterien verstarb.

REISNER und Mitarbeiter schilderten fünf Fälle arterieller cerebraler Gefäßkomplikationen, davon waren zwei Fälle als A. carotis communis - und A. carotis interna Verschluß angiographisch nachgewiesen. In allen Fällen fanden sich anamnestisch erhebbare, entweder zu thromboembolischen Komplikationen oder zu Gefäßreaktionen und mesenchymalen Reaktionen prädisponierende Faktoren wie rezidivierende Thrombophlebitiden, migränöide Kopfschmerzattacken, Hypertonieneigung und allergische Reaktionen. Die Autoren diskutieren ausgehend von der Analyse ihrer Fälle eine pathogenetische Ursachenkette mit Störungen

in der Gefäßmotilität, strukturellen Gefäßveränderungen, gerinnungsphysiologischen Veränderungen und den jeweils individuellen dispositionellen Faktoren.

MUMENTHALER et al. beobachteten zwanzig Fälle, bei denen Ovulationshemmer als pathogenetisches Moment bei der Entstehung eines vaskulären cerebralen Insultes anzusehen sind. Zwei Fälle mit Thrombose der A. cerebri media verliefen letal. Insgesamt konnte sechsmal der angiographische Befund die Diagnose bestätigen. In acht Fällen wurden prädisponierende Faktoren wie Adipositas, Hyperlipidämie, Nikotinabusus, Hypertonie, Migräne und Phlebitiden bei vorangegangener Gravidität angegeben. Die jüngste Patientin war 20 Jahre alt, die Älteste 45 Jahre, das Durchschnittsalter betrug 29 Jahre. Die Einnahmedauer variierte zwischen vierzehn Tagen und sechs Jahren.

KRANKENHAGEN und KÖHLER berichteten über acht Patientinnen im Alter von 22 bis 36 Jahren, bei denen ein Insult nach zweiwöchiger bis zweijähriger Einnahmedauer der Kontrazeptiva auftrat. Ursachen wie Nikotinabusus, Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems und entzündliche Gefäßerkrankungen konnten in allen Fällen ausgeschlossen werden. Ein angiographischer Nachweis erfolgte in drei Fällen mit Thrombose der A. cerebri media, der A. vertebralis und der temporo-parietalen Nebengefäße der Sylvischen Gruppe.

VOIT und DORNDORF erwähnten neun Patientinnen zwischen 30 und 43 Jahren mit cerebro-vaskulären Störungen nach Ovulationshemmer-Medikation, deren Einnahmedauer zwischen fünf Monaten und eineinhalb Jahren lag. Die Diagnose arterieller cerebraler Verschuß konnte in zwei Fällen mit Thrombosierung der A. cerebri media angiographisch nachgewiesen werden. Als prädisponierende Faktoren wurden fünfmal starker Nikotinkonsum, dreimal

Bluthochdruck, dreimal Adipositas, einmal langjährige Migräne und einmal Diabetes mellitus genannt.

PENDL verzeichnete in einem dreijährigen Untersuchungszeitraum 25 Fälle von cerebro-vaskulären arteriellen Ereignissen. Angiographisch stellten sich dreimal ein Verschuß der A. cerebri media und zweimal ein A. carotis interna Verschuß dar. Bei einem Fall einer etwa zwei Stunden nach einer Hemiplegie durchgeführten Angiographie, die einen Media-Verschuß ergeben hatte, zeigte eine Kontrollangiographie bei komplett zurückgebildeter Klinik wieder normale Verhältnisse im Angiogramm.

C. Eigene Kasuistik

Fall I

Bei einer 28jährigen Patientin trat nach vierwöchiger Einnahme von Ovulationshemmern eine Hemiparese der linken Körperhälfte auf.

Das EEG zeigte eine Reduktion über der rechten Hemisphäre, bei der Isotopen-Untersuchung fand sich keine pathologische Anreicherung. Das Carotis-Angiogramm zeigte einen Verschuß der A. cerebri media rechts.

Bei der gerinnungsphysiologischen Untersuchung waren Faktor V und VII deutlich erhöht. Unter Antikoagulantien-Therapie bildeten sich die Symptome weitgehend zurück.

Bei der Nachuntersuchung im Oktober 1976 fand sich bei der Patientin noch eine handbetonte Hemiparese links.

Psychisch ist die Patientin nicht in ihrer Leistungsfähigkeit beeinträchtigt. Das Kontroll-EEG war ohne pathologischen Befund.

Fall II

Ein Jahr lang nahm eine 28jährige Patientin das Kombinationspräparat Ortho-Novum, als sich am 18.2.1971 nach dem Aufstehen eine Parese des rechten Armes und eine Plegie des rechten Beines einstellten.

Das Echo-EEG, das EEG sowie die Isotopenuntersuchung brachten keine pathologischen Befunde, während sich im Angiogramm ein Verschuß eines Seitenastes der linken A. cerebri media darstellte.

Bei der gerinnungsphysiologischen Untersuchung zeigten sich Faktor II, V, VII und der Quick-Wert erhöht, die Antithrombin-II-Zeit erniedrigt.

Bei der Nachuntersuchung im Oktober 1976 wies die Patientin noch eine spastische Hemiparese rechts und deutliche aphasische Störungen auf.

Fall III

Eine 30jährige Patientin, die seit vier Jahren unter der ständigen Medikation des Kombinationspräparates Neogynon stand, erlitt am Morgen des 24.8.1973 einen Auffahrunfall, wobei sie sich eine leichte Schürfwunde an der Stirn zuzog. Nach ambulanter Behandlung, die keinen Anhalt für ein Schädel-Hirn-Trauma gab, traten verstärkt Kopfschmerzen auf, schließlich wurde die Patientin ohnmächtig.

Bei der Aufnahme in die hiesige Neurochirurgische Klinik war die Patientin somnolent mit einer Hemiplegie rechts und motorischer Aphasie.

Angiographisch wurde ein Carotisverschuß links im Bereich des Carotissiphon festgestellt. Das EEG zeigte mäßige Allgemeinveränderungen, keinen Seitenunterschied. Über beide Hemisphären verliefen steile Wellen. Im Szintigramm ergab sich kein Anhalt für einen pathologischen Befund. Bei der gerinnungsphysiologischen Untersuchung war der Quick-Wert deutlich erhöht, die partielle Thromboplastinzeit gesenkt. Bei der Nachuntersuchung im September 1976 hatte die Patientin noch eine armbetonte Hemiparese mit aphasischen Störungen.

Fall IV

Bei einer 32jährigen Patientin kam es im August 1975 zu einem Insult mit Halbseitenlähmung und zentraler Facialisparese rechts.

Die szintigraphische Untersuchung zeigte keine pathologische Anreicherung, das EEG war unauffällig.

Die linksseitige Carotis-Angiographie zeigte einen Verschuß der A. cerebri media mit gutem Kollateralkreislauf über die A. cerebri anterior und posterior.

Der Gerinnungsstatus ergab keine Erhöhung der Gerinnungsfaktoren.

Die Patientin stand seit elf Jahren unter der Medikation von Ovulationshemmern. Davon entfiel eine Einnahmedauer von sechs Jahren auf das hochdosierte Kombinationspräparat Aconcen, das 1971 wegen seiner hohen Gestagenkomponente (3 mg Chlor-madinonacetat) aus dem Handel gezogen wurde.

Zur Zeit des Insultes rauchte die Patientin ca. 15 Zigaretten täglich. Als weiterer thrombophiler Faktor lag eine Hypertonie vor.

Bei der Nachuntersuchung im Oktober 1976 war die Patientin vollständig genesen, das Kontroll-EEG ohne pathologischen Befund.

Fall V

Eine 37jährige Patientin erlitt am 24.9.1973 einen Insult mit rechtsseitiger Hemiparese und Aphasie.

Bei der Untersuchung zeigte das EEG einen Deltawellen-Herd links fronto-parietal.

Die Carotis-Angiographie ergab einen inkompletten Verschuß der A. carotis interna links.

Das Szintigramm am 27.9 ließ erwartungsgemäß keine pathologische Anreicherung erkennen, während eine zweite Szintigraphie drei Wochen nach dem Insult eine Anreicherung parietal links aufwies.

Nach entsprechender Thrombosebehandlung bildete sich die Aphasie zurück, es bestanden noch eine Facialis-Parese links, eine Hemiparese mit Plegie des rechten Armes sowie Jacksonanfälle rechts.

Die gerinnungsphysiologische Untersuchung ergab eine Erniedrigung von Faktor II und V.

Die Patientin hatte ca. ein Jahr lang das Kombinationspräparat Neogynon genommen, bei der Medikation traten Kopfschmerzen auf.

Bei der Nachuntersuchung im September 1976 bestand noch eine Restparese des rechten Armes, das EEG war ohne Seitendifferenz.

Fall VI

Eine 44jährige Patientin, die seit einem Monat Presomen nahm, erlitt einen akuten cerebralen Insult mit Bewußtlosigkeit, rechtsseitiger Hemiplegie und Aphasie.

Bei regelrechtem ophthalmologischen und echoencephalographischen Befund wurde im EEG ein ausgedehnter linksseitiger Deltawellen-Herd beobachtet.

Die linksseitige Carotis-Angiographie deckte als Ursache des Krankheitsprozesses einen Teilverschluß der A. cerebri media auf.

Die gerinnungsphysiologische Untersuchung ergab eine mäßige Hyperkoagulabilität. Thrombophile Faktoren waren anamnestisch nicht zu erheben, internistisch wurde ein "Vitium cordis" ausgeschlossen.

Unter antithrombotischer Therapie und intensiver krankengymnastischer Behandlung bildeten sich sowohl die Lähmungsercheinungen wie auch die Sprachstörungen vollständig zurück. Zur weiteren Rehabilitation wurde die Patientin in eine Spezialklinik überwiesen, aus der sie völlig beschwerdefrei entlassen werden konnte.

Fall VII

Nach ca. zehnjähriger ununterbrochener Einnahme von Kontrazeptiva, wobei jeweils fünf Jahre auf das Kombinationspräparat Ovulen, dann auf Lyndiol entfielen, stellte sich bei einer 45jährigen Patientin am 20.1.1976 eine bilaterale Gesichtsfeldstörung mit einer kompletten Areflexie, einer halbseitigen Lähmung rechts und einer hochgradigen Ataxie ein.

In der Carotis-Angiographie war eine Anhebung der Gefäße linkshirrig (im Sinne einer linkshirnigen occipitalen Raumforderung) zu erkennen. Das EEG ergab keinen Anhalt für einen Herdbefund oder Krampfpotentiale.

Die gerinnungsphysiologische Untersuchung gab keinen Anhalt für eine Hyperkoagulabilität.

Das Szintigramm zeigte nach sieben Tagen links mediooccipital eine Radionukleid-Anreicherung, die vierzehn Tage später eher an Intensität zugenommen hatte. Der neurologische Befund, der nach Art eines erweiterten Wallenberg Syndromes aufzufassen war, bildete sich fortlaufend zurück. Vier Monate nach dem Insult war im Szintigramm keine Anreicherung mehr nachweisbar. Klinisch hatte sich der Befund fast völlig zurückgebildet.

Es hat sich hier also um einen ischämischen Prozess im Bereich der A. basilaris gehandelt.

Bei der Nachuntersuchung im Oktober 1976 zeigte sich die Patientin vollständig genesen.

Fall VIII

Eine 31jährige Patientin nahm nach einer komplikationslos verlaufenen Geburt ca. fünf Jahre lang Eugynon, als es dann zu einer psychisch-depressiven Verstimmung mit leichter Parese der rechten Hand kam, die sich aber langsam zurückbildete..

Am 2.8.1974 wurde die Patientin nach einem Insult mit Hemiparese rechts und Aphasie aufgenommen. Das Echo-EEG ergab einen mittelständigen dritten Ventrikel, das EEG einen Delta-herd links fronto-temporal, das Szintigramm keinen sicheren pathologischen Befund. Bei der Angiographie stellte sich eine Thrombose der A. carotis interna dar.

Die Blutgerinnungsanalyse wies eine Überaktivität der plasmatischen Gerinnungsfaktoren nach. Am 7.8 wurde wegen eines intracerebralen Hämatomes eine osteoplastische Trepanation vorgenommen. Es zeigte sich ein diffuser Erweichungsherd. Am 8.8.1974 verstarb die Patientin am zentralen Regulationsversagen.

Der Sektionsbefund zeigte Reste eines wandadhärenten Thrombus über einem sehr kleinen atheromatösen Intimapolster im linken Carotissiphon, frische ausgedehnte Hirnerweichung parieto-temporal links und eine sehr schwere Schwellung und Ödem des Gehirnes mit Hirndruckzeichen.

Aus der Anamnese waren keine prädisponierenden Faktoren zu ersehen.

Fall IX

Seit drei Jahren nahm eine 44jährige Patientin das Kombinationspräparat Noracyclin 22, wobei während der Pillenpause immer Kopfschmerzen auftraten.

Am 4.11.1970 erlitt die Patientin einen kollapsartigen Zusammenbruch; danach bestanden eine Facialis-Parese rechts, eine Hemiparese rechts sowie eine motorische Aphasie.

Die Angiographie wies keinen Verschuß nach. Im EEG stellte sich ein Deltawellen-Herd links temporal dar. Der Liquor war unauffällig.

Das insultartige Ereignis wie auch die weitere Anamnese wiesen auf einen thromboembolischen Prozeß hin. Als Ausdruck einer Thrombosebereitschaft war der Faktor V stark erhöht. Unter Liquemin Therapie konnten EEG und szintigraphische Kontrollen eine Rückbildung des malacischen Herdes nachweisen.

Bei der Nachuntersuchung im Oktober 1976 zeigte sich die Patientin in einem völlig genesenen Zustand.

Fall X

Bei einer 32jährigen Patientin, die seit zwei Jahren das Sequenzpräparat Kombiquens nahm und täglich 40 Zigaretten rauchte, traten über Nacht im Januar 1972 eine Lähmung des rechten Armes, Aphasie und Somnolenz auf. Nach vierzehn Tagen klangen die Beschwerden unter Behandlung durch den Hausarzt wieder ab.

Fünf Monate später traten dieselben Krankheitserscheinungen wieder auf.

Die Carotis-Angiographie zeigte spastische Gefäße im Bereich der linken Carotis. Im Luftencephalogramm stellte sich als Ausdruck des Unterganges funktionstragenden Hirngewebes eine hochgradige symmetrische interne und externe Hydrocephalie dar.

Die Krankheitserscheinungen bildeten sich unter einer Therapie mit Bewegungsübungen sowie Complamin vollkommen zurück. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung bestand noch eine geringe Hemiparese, die Armplegie hatte sich gut zurückgebildet. Das Kontroll-EEG zeigte keine pathologischen Veränderungen.

Fall XI

Eine 37jährige Patientin hatte bereits 1969 drei Wochen nach einer komplikationslosen Entbindung einen Insult mit Halbseitenlähmung und Aphasie erlitten.

Nach halbjähriger Einnahme eines Kontrazeptivums kam es zu einer plötzlichen beidseitigen Ertaubung.

Die Szintigraphie ließ eine umschriebene pathologische Aktivitätsanreicherung im parieto-occipitalen Übergangsbereich rechts erkennen, im EEG fand sich dementsprechend ein diskreter Herdbefund über dem rechten hinteren Hirnabschnitt. Die Carotis-Angiographie zeigte die Verlagerung einiger rechter Mediaäste. Die Gerinnungsfaktoren V und VII sowie der Quick-Wert lagen weit über 100.

Bei einer Hirnpunktion wurde eine umschriebene Ischämie im parieto-occipitalen Marklager festgestellt. Bis zur Entlassung hatte sich die Hörstörung nicht zurückgebildet. Vier Monate später trat bei der Patientin unter weiterer Medikation von Kontrazeptiva ein Querschnittssyndrom ab D 2 mit dem Grundmuster eines verwaschenen Brown-Séquard auf, das sich jedoch gut zurückbildete.

Als zu diesen cerebro-vaskulären Ereignissen prädisponierende Faktoren können Alkohol- und Nikotinabusus genannt werden.

Fall XII

Nach vorausgegangenen Stirnkopfschmerzen stellten sich bei einer 22jährigen Patientin Ende November 1970 eine leichte Aphasie mit einer diskret ausgeprägten Hemiparese rechts und Jackson-Anfälle ein. 15 Monate lang stand sie unter der Medikation des Kombinationspräparates Ovulen, das im August 1970 abgesetzt wurde. Während der Einnahme hatte

die Patientin zeitweise über Kopfschmerzen geklagt. Im EEG wurden Allgemeinveränderungen in Form von bilateral synchron eingelagerten steilen Wellen registriert.

Bei der Szintigraphie zeigte sich keine pathologische Anreicherung. Im subokzipitalen Liquor war eine leichte Pleozytose bei normalem Eiweißgehalt nachweisbar.

Die gerinnungsphysiologischen Untersuchungen ergaben eine leicht verlängerte partielle Thromboplastinzeit, eine pathologische Prothrombin-Konsumption und eine Absenkung aller vom Leberparenchym abhängigen Faktoren, insbesondere der Faktoren II, V und VII. Die Antithrombin-Aktivität war normal, erhöht die Profibrinolysin-Aktivität und leicht pathologisch die Kapillar-Resistenz.

Die cardiologisch-internistische Untersuchung schloß ein "Vitium cordis" aus, ergab jedoch eine Hypertonie unbekannter Ätiologie.

Es wurde eine Hirnvenenthrombose links angenommen. Im Dezember hatte sich die Hirnvenenthrombose der linken Parietalregion so weit gebessert, daß die Patientin entlassen werden konnte.

Bei der Nachuntersuchung im Oktober 1976 zeigte die Patientin noch gelegentliche, kurz anhaltende Absence-Zustände. Das Kontroll-EEG war ohne pathologischen Befund.

Fall XIII

Eine 28jährige Patientin berichtete in ihrer Anamnese über epileptische Anfälle bis zum 12. Lebensjahr.

Während zweier Schwangerschaften und im Wochenbett hatte sie häufig unter Venenthrombosen gelitten. Seit drei Jahren nahm die Patientin orale Kontrazeptiva zur Empfängnisverhütung, als im Juli 1970 eine Hemiparese rechts mit Bewußtseinstrübung auftrat.

Im EEG kam ein Deltawellen-Herd rechts temporal zur Darstellung. Das Echoencephalogramm ergab eine Mittellinienverschiebung um vier Millimeter nach links, das Luftencephalogramm eine temporale Einengung des Seitenventrikels. Szintigraphisch zeichnete sich eine starke Anreicherung rechts temporal ab, bei der Gefäßdarstellung war die A. cerebri media hochgedrängt.

Es wurde ein raumfordernder temporaler Prozeß angenommen und operiert. Bei dem Eingriff stieß man temporobasal auf einen hämorrhagischen Erweichungsherd mit konfluierenden Blutungen, die ausgeräumt wurden. Postoperativ rasche Erholung.

Die histologische Untersuchung des Operationspräparates zeigte neben diffusen Venenthrombosen Gefäßwandveränderungen, die für einen Medikamenteneffekt sprachen.

Bei der Nachuntersuchung war die Patientin völlig genesen.

Fall XIV

Eine 29jährige Patientin erlitt nach vierwöchiger Ovulationshemmereinnahme einen Insult mit Hemiparese rechts und kompletter Aphasie.

Szintigramm und EEG waren unauffällig, eine Angiographie konnte aus technischen Gründen nicht angefertigt werden. Die Blutuntersuchung ergab eine extrem niedrige partielle Thromboplastinzeit.

Unter sofortiger Liquemin-Therapie bildeten sich die neurologischen Symptome schnell zurück.

Bei der Nachuntersuchung zeigte die Patientin keinen krankhaften Befund mehr.

D. Diskussion

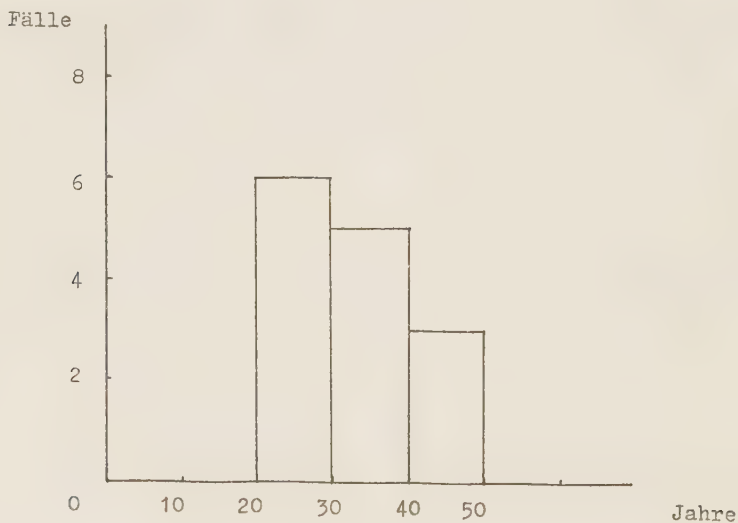
In der Neurochirurgie in Düsseldorf wurden seit Einführen oraler Kontrazeptiva bis 1976 14 Fälle cerebraler Gefäßkomplikationen beobachtet, die aufgrund der jeweiligen Anamnese, der Untersuchungsbefunde und des Krankheitsverlaufes in ursächlichem Zusammenhang mit der Medikation östrogen-gestagenhaltiger Antikonzeptiva stehen.

Auf die arterielle Strombahn entfielen dabei acht Fälle, in sechs Fällen wurde eine Sinus- bzw. Venenthrombose diagnostiziert.

Die jüngste Patientin war 22 Jahre alt, die älteste Patientin erlitt mit 45 Jahren einen arteriellen Verschuß.

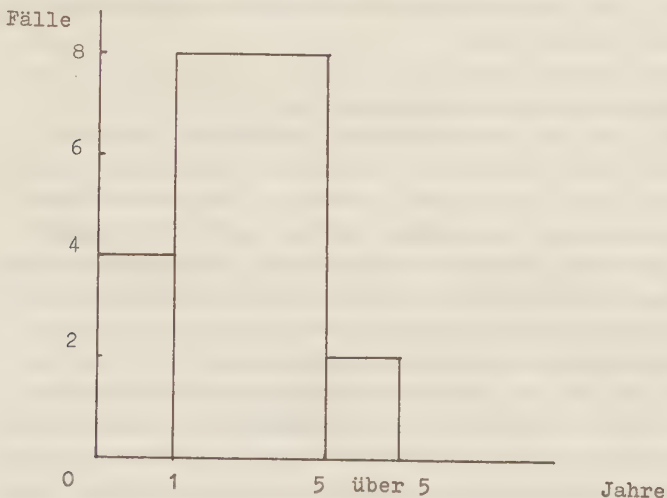
Das Durchschnittsalter betrug 32,6 Jahre, wobei ein zahlenmäßiges Maximum auf das dritte Dezennium entfiel. (s. Tabelle 1)

Tabelle 1



Die Dauer der Kontrazeptiva-Einnahme bis zum Auftreten der cerebralen Gefäßkomplikationen geht aus Tabelle 2 hervor. Sie zeigt einen Häufigkeitsgipfel zwischen zwei- und fünf-jähriger Einnahmedauer.

Tabelle 2



Andere Autoren (WALSH et al./FILIPPA et al.) beobachteten vermehrt auftretende Komplikationen nach einer Einnahme zwischen zehn Tagen und sechs Monaten.

Die kürzeste Medikationszeit hatte bei unserem Patientengut eine Frau mit Verschuß der A. cerebri media, der sich nach vier Wochen ereignete. Elf Jahre dagegen hatte eine Patientin mehrere, zum Teil hochdosierte Präparate eingenommen, ehe es zum embolischen Insult kam. Bis auf eine Patientin, die das Präparat seit zwei Monaten abgesetzt hatte, standen

alle zum Zeitpunkt des Insultes unter Medikation von Ovulationshemmern.

Die direkte zeitliche Korrelation von Einnahme und Insult ist keine Voraussetzung zum Auftreten thromboembolischer Ereignisse, da die Wirkungen der Östrogene und Gestagene auf den Proteinstoffwechsel und Veränderungen des Gefäßendothels auch noch mehrere Monate nach Absetzen der Medikation nachgewiesen worden sind.

Eine Spezifikation der verwandten Präparate hinsichtlich ihres Östrogen- und Gestagenanteils und seiner Dosierung in Bezug auf eine Thromboembolie-Inzidenz konnte bei unserem Patientengut nicht vorgenommen werden, da die unterschiedlichsten Präparate eingenommen wurden. Daß mit Sequenzpräparaten ein etwas höheres Thromboserisiko verbunden sei als mit Kombinationspräparaten (SARTWELL et al.) konnten wir nicht bestätigen, da der überwiegende Teil unserer Patientinnen Kombinationspräparate verwandt hatte.

Auffällig war die nur vierwöchige Einnahmezeit eines sehr hoch dosierten Präparates (1,25 mg Östrogen + 5 mg Gestagen) bis zum Eintreten des Insultes bei einer 45jährigen Patientin, die das Präparat gegen klimakterische Beschwerden nahm.

Bei den arteriellen Verschlüssen traten die Symptome eines ischämischen Insultes bis auf einen Fall mit einer transitorischen Attacke drei Wochen vor dem schließlich letal verlaufenen Insult hochakut auf.

Auch bei den Hirnvenen- und Sinusthrombosen war der Krankheitsbeginn akut und zeigte einen einphasigen Verlauf, der durch ein kurzes Prodromalstadium mit Allgemeinerscheinungen wie Kopfschmerz, Unwohlsein und Brechreiz gekennzeichnet war. Wir stimmen hier mit HÜHN überein, der bei 91 Fällen intracranieller venöser Thrombosen einen akuten einphasigen Verlauf vorfand.

Sieben von acht arteriellen Verschlüssen konnten angiographisch durch eine A. carotis Darstellung gesichert werden. Bei dem angiographisch nicht gesicherten Fall handelt es sich um eine Thrombose der A. basilaris. Hier wurde die Diagnose aufgrund der neurologischen Symptome gestellt, die durch den eindeutig nach zwei Wochen szintigraphisch nachgewiesenen zugehörigen arteriell ischämischen Bezirk bestätigt wurde.

Die Rückbildung des ischämischen Nekroseherdes konnte dann in einer szintigraphischen Langzeitkontrolle verfolgt werden, die der klinischen Rückbildung der Krankheitserscheinungen entsprach.

Das Angiogramm ergab in vier Fällen einen Verschuß der A. cerebri media und in drei Fällen einen Verschuß der A. carotis interna. Auch MUMENTHALER und Mitarbeiter stellten bei ihrer Übersicht über 56 Angiographien bei vaskulären Insulten unter Ovulationshemmern eine Dominanz der A. cerebri media Verschlüsse mit 20 Fällen fest, gefolgt von Carotis-Verschlüssen in elf Fällen.

Bei den Patienten mit Hirnvenen- und Sinusthrombosen wurde in vier Fällen ein Serienangiogramm angefertigt, wobei sich in zwei Fällen eine Verlagerung von kleinen Arterien zeigte. In einem Fall war die A. pericallosa angehoben und nach links verschoben. Dieser Befund führte zur Annahme eines links-temporalen Tumors, der sich bei der Operation als ischämische Nekrose in einem venös-thrombotischen Bezirk erwies, der ausgeräumt wurde. Es ist in diesem Fall bemerkenswert, daß sich die Patientin von diesem Eingriff gut erholte, wobei darauf hinzuweisen ist, daß es sich bereits -wie aus dem histologischen Befund ersichtlich- um einen in Rückbildung begriffenen Prozeß handelte, sodaß der operative Eingriff relativ gut

toleriert wurde. Es ist hier auf die Angabe von KRAYENBÜHL zu verweisen, der vor operativen Eingriffen bei foudroyant verlaufender Venenthrombose warnt. Bei einer zweiten Patientin fanden sich verlagerte Mediaäste. Ein Verschuß größerer Venen oder gar der Sinus war in keinem Fall nachweisbar.

Mit der Szintigraphie mit Tc 99 m konnten hämorrhagische Infarzierungen mit einer umschriebenen Radionukleid-Anreicherung etwa zwei Wochen nach dem Insult mehrfach nachgewiesen werden, die sich bei späteren Kontroll- und Verlaufsuntersuchungen völlig wieder zurückbildeten.

Ein Gerinnungsstatus wurde bei 13 Patientinnen erhoben. Als Ausdruck einer Hyperkoagulabilität waren in acht Fällen die Gerinnungsfaktoren I, II, V, VII und VIII erhöht. Die Erhöhung dieser Faktoren unter Medikation kontrazeptiver Steroide gilt schon lange als gesichert.

Blutdruckerhöhungen konnten wir in zwei Fällen feststellen. Sie sind mit der Einnahme von Kontrazeptiva in Zusammenhang zu bringen, wie es auch von anderen Autoren beschrieben wird. AHLUWALIA et al. fanden bei Patientinnen, die nach Ovulationshemmer-Einnahme einen erhöhten Blutdruck aufwiesen, einen höheren Blutspiegel an Äthinylöstradiol als bei kontrazeptiv-nehmenden Patientinnen ohne Hochdruckzeichen.

Sie schließen daraus, daß der Hauptfaktor für eine Disposition zum Bluthochdruck unter Steroid-Medikation eine individuelle Metabolisierungsunfähigkeit für diese Östrogene ist.

Einen Hinweis darauf, daß neben der plasmatischen Hyperkoagulabilität lokale Gefäßwandschäden auf die Entstehung einer Thrombose unter Ovulationshemmern hin zusammenwirken, ergab die histologische Untersuchung eines Operationspräparates.¹⁾

¹⁾ Prof. Dr. Gerhard (Patho. Inst. d. Uni. Düsseldorf) und Prof. Dr. Stochdorph (Patho. Inst. d. Uni. München) danke ich herzlich für Überlassung der Befunde.

Hier trat das Kapillarnetz in zusammenhängenden Abschnitten des Rindenbandes sehr stark hervor durch eine ubiquitäre Vermehrung der Endothelzellen. In diesem Bereich waren zahlreiche Blutungen.

In einem anderen Rindenabschnitt handelte es sich um eine teilweise hämorrhagische, nicht mehr ganz frische Rindennekrose mit völligem Ausfall der Nervenzellen und bereits ausgeprägter Kapillarsprossung. Die endgültige histologische Diagnose lautete hier "nicht mehr ganz frische, teilweise hämorrhagische Rindennekrose bei in Organisation befindlichen Venenthrombosen".

Dieser histologische Befund an cerebralen Gefäßen unter Einnahme von Ovulationshemmern wurde in der Literatur bereits von DINDAR et al. und POLTERA erhoben. DINDAR et al. fanden fokale Nekrosen der Venenwände mit markierter polymorphkerniger Infiltration. POLTERA führt an, daß die Blutkoagulation entweder der Gefäßobstruktion durch die Endothelproliferation folgt oder durch eine Oberflächenveränderung der Endothelzellen initiiert wird. Eine von ihm beobachtete ödematöse Veränderung der Gefäßwände wertet er als Zeichen gestörter Gefäßpermeabilität.

Die Meinung der genannten Autoren, daß die oben geschilderten Gefäßwandveränderungen einen Zusammenhang mit der Thrombogenese unter Ovulationshemmern vermuten lassen, ist um so wahrscheinlicher, als diese Veränderungen bei einer Thromboembolie von Patientinnen, die nicht unter Kontrazeptiva-Medikation standen, nicht beobachtet werden konnten.

Der Umstand, daß die Insulte sich oft am frühen Morgen ereigneten, läßt auch hämodynamische Faktoren bei dem Thrombosesgeschehen vermuten.

Die Analyse unserer Fälle deutet darauf hin, daß sich Ver-

Änderungen der plasmatischen Gerinnungsfaktoren, substantielle Gefäßwandalterationen und hämodynamische Umstellungen zu einer Prädisposition summieren, die zum Thromboseereignis führt. Besonders gefährdet für Thrombosen nach Antikonzeptiva-Medikation erschienen in unserem Krankengut Patientinnen mit starkem Nikotin- und Alkoholabusus, erheblicher Adipositas oder traumatischen Einwirkungen und Diabetes.

Auch REISNER et al. fanden in ihrer Übersicht über cerebrale Komplikationen unter Kontrazeptiva bei jeder ihrer Patientinnen anamnestisch erhebbare, entweder zu thromboembolischen Komplikationen oder zu Gefäß- und mesenchymalen Reaktionen prädisponierende Faktoren.

Zu erwähnen ist hier auch der einzige Fall einer Lungenarterienembolie unter über 3600 Bandscheibenoperationen. Die Patientin verstarb sieben Tage nach der Operation. Sie hatte seit vier Jahren Antikonzeptiva genommen, die vor dem Eingriff nicht abgesetzt worden sind, sodaß dieser nun die bestehende Prädisposition zur Thrombose klinisch manifest werden ließ. VESSEY et al. sahen 1970 in ihrer Studie das Risiko einer postoperativen Thromboembolie bei Medikation oraler Kontrazeptiva auf das Drei- bis Vierfache ansteigen.

Der Krankheitsverlauf bei den cerebralen Gefäßkomplikationen ist in entscheidendem Maße abhängig von der frühzeitigen Diagnose des arteriellen bzw. venösen Verschlusses.

Sind Ovulationshemmer anamnestisch zu erheben, so kann eine sofort eingeleitete antithrombotische Therapie mit Heparin-abgesichert durch fortlaufende Gerinnungsstatuskontrollen den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen.

Unsere Nachuntersuchungsergebnisse bei 12 unserer 14 Patientinnen stellten sich ungünstiger dar als die Ergebnisse von

MUMENTHALER und Mitarbeiter, die unter 75 Fällen in 60 % eine Restitutio ad integrum fanden.

Bei uns waren nur vier völlig beschwerdefrei, die restlichen acht Patientinnen wiesen noch Restpareesen verschiedener Intensität auf.

Das Ausbleiben weiterer Insulte bzw. die -wie oben erwähnt- völlige Rückbildung der neurologischen Symptomatik nach Absetzen der antikonzeptionellen Steroide sowie das Auftreten erneuter Komplikationen nach Wiedereinnahme des Präparates bei einer unserer Patientinnen -wie es auch von anderen Autoren berichtet wurde- sprechen weiterhin für den pathogenetischen Zusammenhang von Thromboseinzidenz und der Medikation oraler Kontrazeptiva.

Nach kritischer Durchsicht unserer Ergebnisse sind wir zu der Überzeugung gekommen, daß die Einnahme oraler Kontrazeptiva eine nicht übergehbare cerebrale Komplikationsrate nach sich zieht, die angezeigt erscheinen läßt, jede antikonzeptionelle Behandlung mit Steroiden unter ständiger Kontrolle der Gerinnungsfaktoren und sonstiger Blutstoffwechselformen durchzuführen.

Eine kategorische Ablehnung der "Pille" angesichts der oben beschriebenen -auf die Häufigkeit der Einnahme bezogen- seltenen Komplikationen wäre unüberlegt, da zu wichtige sozialmedizinische, sexualpsychologische und bevölkerungspolitische Gründe für ihre Anwendung sprechen. Allerdings sollte die Medikation antikonzeptioneller Steroide bei Vorliegen einer Anamnese mit disponierenden Faktoren für thromboembolische Insulte strikt abgelehnt werden.

Erst wenn diese Kontraindikationen streng eingehalten werden, und in den während der Einnahme möglicherweise auftretenden Begleitsymptomen wie Kopfschmerz, Migräne, Hypertonie eine Indikation zum sofortigen Absetzen der Präparate gesehen wird,

ist ein weitgehendes Ausbleiben solch folgenschweren thromboembolischen Geschehens zu erwarten.

Das Auftreten cerebraler Komplikationen so wie wir es mit anderen Autoren beschrieben haben und die erst in der letzten Zeit bekannt gewordenen verfrüht auftretenden coronarsklerotischen Veränderungen unter Medikation von Östrogen-Gestagenhaltigen Kontrazeptiva besonders bei gleichzeitigem Nikotinabusus weisen den derzeitigen Entwicklungsstand der oralen kontrazeptiven Behandlung noch nicht als die letztlich ideale Methode zur Familienplanung aus.

Die klare Einschätzung von Nutzen und Risiko der Anwendung oraler Kontrazeptiva zum Wohle der Patientinnen muß uns zur Suche nach anderen Methoden einer temporären Infertilisierung der Frau anhalten.

E. Zusammenfassung

Es wird über 14 Fälle thromboembolischer Komplikationen nach Einnahme von antikonzeptionellen Steroiden berichtet.

Von diesen entfielen acht auf die arterielle und sechs auf die venöse Strombahn.

Es zeigte sich, daß in den meisten Fällen ein multifaktorielles Geschehen zu der Komplikation führte, nicht nur Gerinnungsstörungen, sondern auch Gefäßwandstörungen sind zu beobachten.

Darüber hinaus muß weiteren individuellen konstitutionellen Faktoren und Dispositionsfaktoren Rechnung getragen werden.

Eine Patientin von 14 verstarb, 12 konnten nachuntersucht werden, dabei zeigte sich, daß in nur vier Fällen eine Restitutio ad integrum stattfand, während bei der überwiegenden Mehrzahl mehr oder weniger stark ausgeprägte Restsymptome bestanden.

F. Literaturverzeichnis

- AHLUWALIA, B.S.
CURRY, C.L.
CROCKER, C.L.
VERMA, P.S.
- Evidence of higher ethynylestradiol blood levels in human hypertensive oral contraceptive users, Fert. and Sterility 28 627 1977
- ALTSHULER, J.H.
MC LAUGHLIN, R.A.
NEUBUERGER, K.T.
- Neurological catastrophe related to oral contraceptives, Arch. Neurol. (Chic.) 19 264 1968
- ASBECK, F.
LECHLER, E.
VAN DE LOO, J.
- Das Verhalten des fibrinolytischen Systems unter Östrogen-Gestagen-Kombinationen, Sexualhormone und Blutgerinnung, Stuttgart 1971 133 F.K. Schattauer Verlag
- ASSMUS, H.
THIELE, R.-M.
- Intrakranielle Sinus- und Venenthrombosen bei Gebrauch von Ovulationshemmern, Med. Welt 19 779 1973
- ATKINSON, E.A.
FAIRBURN, B.
HEATHFIELD, K.W.G.
- Intracranial venous thrombosis as complication of oral contraception, The Lancet. 1 914 1970
- BAINES, G.F.
- Cerebrovascular accidents and oral contraception, Brit. med. J. 1 189 1965
- BREHM, H.
- Circulation, blood coagulation and clinical observations during hormonal suppression of ovulation, Int. J. Fertil. 9 45 1964

- JORDAN, W.M. Pulmonary embolism,
Lancet II 1146 1961
- KAULLA, E.
DROEGEMUELLER, W.
KAULLA, K.N. Die Wirkung von oralen Kontrazeptiva und Östrogenen auf die Antithrombin-III-Aktivität und andere Gerinnungsparameter, Sexualhormone und Blutgerinnung, Stuttgart 1971 113 F.K. Schattauer Verlag
- KRANKENHAGEN, B.
KÖHLER, G.K. Hirndurchblutungsstörungen bei jungen Frauen nach Einnahme von Ovulationshemmern?
Deutsche Med. Wschr. 10 416 1971
- KRAYENBÜHL, H. Die cerebrale Venenthrombose,
Schweiz. Med. Wschr. 89 191 1959
- LORENTZ, I.T. Parietal lesion and "Enavid",
Brit. Med. J. 2 1191 1962
- LUDWIG, H. Ovulationshemmer, Hämostase und Gefäßkomplikationen,
Gynäkologe Bd. 2 (4) 195 1970
- MUMENTHALER, M.
GRANDJEAN, Ph.
HUBER, P. Neurologische Pathologie der hormonalen Antikonception,
Schweiz. Med. Wschr. 38 1585 1970
- NEVIN, N.C.
ELMES, P.C.
WEAVER, J.A. Three cases of intravascular thrombosis occurring in patients receiving oral contraceptives,
Brit. Med. J. 1 1586 1965

- VOIT, D. Schlaganfälle nach Einnahme von
DORNDORF, W. Ovulationshemmern?
Deutsch. Med. Wschr. 10 412 1971
- VESSEY, M.P. Postoperative thromboembolism
DOLL, R. and the use of oral contraceptives,
FAIRBAIRN, A.S. Brit. Med. J. 3 123 1970
GLOBERS, G.
- WALSH, F.B. Oral contraceptives and neuro-
CLARK, D.B. ophthalmologic interest,
THOMPSON, R.S. Arch. ophthal. 74 628 1965
NICHOLSON, D.H.
- ZILKHA, K.J. Cerebrovascular accidents and oral
contraception,
Brit. Med. J. 2 1132 1964

Herrn Professor Dr. med. V. Hensell
danke ich herzlich für die freundliche
Überlassung des Themas sowie für die
wertvollen Ratschläge und seine Unter-
stützung bei der Abfassung meiner Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 17.8.1954 wurde ich, Uwe Block, als Sohn des Elektrikers Horst Block und seiner Ehefrau Ilka, geb. Hahn, in Dinslaken geboren.

Von 1961 bis 1965 besuchte ich in Dinslaken die Volksschule und von 1965 bis 1973 das dortige neusprachliche Theodor-Heuss-Gymnasium.

Im Mai 1973 legte ich die Reifeprüfung ab.

Das Studium der Zahnheilkunde begann ich zum Wintersemester 1973/74 in Düsseldorf und legte dort im Oktober 1974 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung für Zahnmediziner und im Februar 1976 die Zahnärztliche Vorprüfung ab.

Im Oktober 1978 bestand ich in Düsseldorf die Zahnärztliche Prüfung.

Zur Zeit bin ich als Assistent in einer kieferorthopädischen Fachpraxis tätig.

